

IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

Application of: Breitenbach, A.
Serial No.: 10/517,157
Filed: 6 December 2004
Title: DEVICE FOR THE TRANSDERMAL ADMINISTRATION OF A
ROTIGOTINE BASE
Group Art Unit: 1611
Examiner: R.E. Welter
Confirmation No.: 5686
Docket No.: 6102-000074/US/NP
Client Ref.: P/Brt/V/13/02

SUBMITTED ELECTRONICALLY VIA EFS-WEB

May 17, 2010

Commissioner for Patents
P.O. Box 1450
Alexandria, Virginia 22313-1450

DECLARATION PURSUANT TO 37 CFR § 1.132: KEITH ORMAND

I, Keith Ormand, hereby declare the following:

1. I have over 20 (twenty) years of experience in translating documents into the English language. Specifically, I have translated a large selection of patent literature and documentation pertaining to bio-chemistry, biology, chemistry, etc.
2. I have been asked to review the German words "löslichkeitsvermittlern" and "lösungsvermittlern", as set forth in the PCT Application, PCT/EP2003/014902.
3. Attached as Exhibit A are the pages of PCT/EP2003/014902 in which the German words "löslichkeitsvermittlern" and "lösungsvermittlern" appear and are highlighted.

4. I understand that in connection with filing U.S. Application Serial No. 10/517,157, the German words "löslichkeitsvermittlern" and "lösungsvermittlers" in PCT/EP2003/014902 were translated into the English words solvent or solvents.

5. However, the more appropriate translation of the German words "löslichkeitsvermittlern" and "lösungsvermittlers" is solubilizer or solubilizers. Accordingly, the highlighted words in Exhibit A are more appropriately translated in English as solubilizer or solubilizers.

The undersigned acknowledges that willful false statements and the like are punishable by fine or imprisonment, or both (18 U.S.C. §1001) and may jeopardize the validity of the patent or any patent issuing thereon. The undersigned declares that all statements made of the declarant's own knowledge are true and that all statements made on information and belief are believed to be true.



Keith Ormand

May 17, 2010

Date

Vorrichtung zur transdermalen Verabreichung von Rotigotin-Base

- 5 Die vorliegende Erfindung betrifft eine zur transdermalen Verabreichung von Rotigotin [(–)-5,6,7,8-Tetrahydro-6-[propyl[2-(2-thienyl)ethyl]amino]-1-naphthol] geeignete Matrix, die frei von Löslichkeitsvermittlern und Dispersionsmitteln ist und die im wenigstens ein Matrixpolymer und Rotigotin-Base in einer Konzentration oberhalb der Löslichkeitsgrenze des Matrixpolymers für Rotigotin umfasst, wobei der nicht im Matrixpolymer gelöste Anteil
10 des Rotigotins als amorphe Partikel mit einem mittleren Durchmesser von maximal 30 µm im Matrixpolymer dispergiert ist.

- Ferner betrifft die Erfindung eine flächenförmige Vorrichtung zur transdermalen Verabreichung von Rotigotin, die die oben beschriebene, mit Rotigotin übersättigte,
15 vorzugsweise silikonbasierte Matrix und eine für den Wirkstoff undurchlässige Rückschicht enthält.

Aus dem Stand der Technik sind verschiedene silikonbasierte transdermale Systeme zur Verabreichung von Rotigotin bekannt.

- 20 WO 94-07468 offenbart ein transdermales System, das ein Wirkstoffsalz in einer Zweiphasenmatrix enthält. Die Zweiphasenmatrix besteht aus einem hydrophoben Matrixpolymer mit einem darin dispergierten Silikat zur Aufnahme des hydrophilen Arzneistoffsalzes, wobei zusätzlich hydrophobe Lösemittel verwendet werden. Die
25 Herstellung der Matrix erfolgt durch Trocknen der Dispersion bei 70°C. Der Gehalt an Rotigotin in der Matrix beträgt 2-5 Gew%.

Dieses System weist jedoch eine Reihe von Nachteilen auf:

- 30 * Die Herstellung ist mehrstufig und aufwendig. Das Wirkstoffsalz muß gelöst, dann mit dem Silikat gemischt werden, dann mit einem Emulgator vermengt werden, um die Lösung schließlich mit dem in einem organischen Lösungsmittel – üblicherweise Heptan, Ethylacetat oder Toluol - gelösten Matrixpolymer, z.B. in einem Silikonkleeber, zu emulgieren.

Bei mikroskopischer Betrachtung zeigte sich, dass die amorphen Rotigotin-Partikel in der Silikonmatrix überraschend feinverteilt sind und eine Größe von maximal etwa 30-40 µm, in der Mehrzahl aber kleiner als 20 µm aufweisen (Abbildung 2). Selbst nach
5 sechsmonatiger Lagerung bei Raumtemperatur zeigten die amorphen Rotigotin-Partikel in der Silikonmatrix keine Tendenz zur Rekristallisierung.

Ferner zeigte sich in in-vitro Permeationsexperimenten an Mäusehaut und Humanhaut, dass transdermale Systeme, die die erfindungsgemäß hergestellten, die amorphen
10 Rotigotin-Partikel enthaltenden Silikon-Matrices enthalten, beim Auftrag auf die Haut zu Rotigotin-Permeationsraten führen, die mit den im Lösemittelverfahren gemäß WO 99/49852 hergestellten, therapeutisch einsetzbaren TTS nahezu identisch sind (Abbildungen 3 und 4). Auch nach fünfmonatiger Lagerung bei Raumtemperatur war das Freisetungsverhalten der erfindungsgemäßen TTS unverändert (Abbildung 4).

15 Dies bedeutet, dass der Zusatz eines Lösungsvermittlers/Dispersionsmittels zur Erreichung einer pharmakologisch relevanten Fluxrate von Rotigotin aus Polymermatrices erfindungsgemäß nicht erforderlich ist.

20 Vielmehr können überraschenderweise mit einer sehr einfach aufgebauten Matrix therapeutisch relevante Fluxraten erzielt werden, wenn das nicht im Matrixpolymer gelöste Rotigotin feinverteilt in amorphen Partikeln in der Matrix „konserviert“ werden kann.

25 Gelingt dies, indem beispielsweise die kristalline Wirkstoff-Form durch Erhitzung der mit Rotigotin übersättigten Matrix in die amorphe Form überführt wird, die dann in der Matrix feinverteilt dispergiert vorliegt, ist der Zusatz von Löslichkeitsvermittlern, Kristallisationsinhibitoren und/oder Dispersionsmittel, z.B. in Form polarer innerer-Phase Polymere, nicht erforderlich.

30 Da die erfindungsgemäßen übersättigten, vorzugsweise silikonbasierten Matrices keine potentiell peroxidhaltigen hydrophilen Polymere, wie PVP, enthalten, kann auch auf den Zusatz von Additiven zur Peroxidbeseitigung („Peroxidfängern“) verzichtet werden.

Ferner enthält die Matrix auch keine anorganischen Silikate oder Hautpenetrationsverbesserer ("Enhancer").

Auch nach 12-monatiger Lagerung zeigen die erfindungsgemäßen TTS keine Zeichen der Rotigotin-Rekristallisierung oder eine Veränderung der Partikelgröße. Zudem zeigte sich in in-vitro Freisetzungsexperimenten bei den erfindungsgemäßen TTS ein unverändertes und mit dem gemäß Beispiel 2a hergestellten, Kollidon-haltigen TTS vergleichbares Freisetzungsprofil. Im Gegensatz dazu lieferte ein gemäß Ausführungsbeispiel 3 hergestelltes, kristallines Rotigotin enthaltendes TTS, bei dem auf den Schritt des Erhitzens über den Schmelzpunkt von Rotigotin verzichtet wurde, eine deutlich geringere Wirkstofffreisetzung.

Schließlich kann auch auf den Einsatz von in Heißschmelzverfahren üblichen Weichmachern zur Senkung der dynamischen Viskosität von Matrixpolymeren verzichtet werden, da das Polymer im Lösemittelverfahren verarbeitet wird.

Ein Gegenstand der Erfindung ist daher eine Matrix zur transdermalen Verabreichung von Rotigotin [(*1*)-5,6,7,8-Tetrahydro-6-[propyl[2-(2-thienyl)ethyl]amino]-1-naphtol], enthaltend ein mit Rotigotin-Base übersättigtes Matrixpolymer, dadurch gekennzeichnet, dass der nicht im Matrixpolymer gelöste Anteil des Rotigotins als amorphe Partikel mit einem mittleren Durchmesser von maximal 30 µm im Matrixpolymer dispergiert ist und die Matrix frei von Löslichkeitsvermittlern, Kristallisationsinhibitoren und Dispersionsmitteln ist.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist eine Rotigotin [(*1*)-5,6,7,8-Tetrahydro-6-[propyl[2-(2-thienyl)ethyl]amino]-1-naphtol]-haltige Matrix bestehend aus

- (a) Matrixpolymer,
- (b) Rotigotin-Base in einer Konzentration oberhalb der Löslichkeitsgrenze des Matrixpolymers, wobei der nicht im Matrixpolymer gelöste Anteil des Rotigotins als amorphe Partikel mit einem mittleren Durchmesser von maximal 30 µm im Matrixpolymer dispergiert ist und
- (c) optional einem oder mehreren Antioxidanzien

Antioxidanzien werden bevorzugt in einer Gesamtkonzentration bis 2 Gew%, bevorzugt 0,05-0,5 Gew% (bezogen auf das Matrixgewicht) zugesetzt. Bevorzugte Beispiele sind Alpha-Tocopherol, Ascorbylpalmitat und Mischungen davon.

5

In einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung besteht die erfindungsgemäße Matrix aus

- (a) 60-95 Gew% wenigstens eines Matrixpolymers, bevorzugt eines Silikons oder Silikongemischs,
- (b) 1-40 Gew%, bevorzugt 5-30 Gew%, besonders bevorzugt 7-20 Gew% im Matrixpolymer dispergierte amorphe Rotigotin-Base, wobei der nicht im Silikon gelöste Teil des Rotigotins in Form amorpher Partikel mit einem mittleren Durchmesser von maximal 30 µm im Silikon dispergiert ist und
- (c) 0-2 Gew%, bevorzugt 0,05-0,5 Gew% Antioxidans.

15

Die Größenverteilung der Rotigotin-Partikel in der mit Rotigotin übersättigten, bevorzugt silikonbasierten Matrix sollte möglichst gleichmäßig sein, wobei der mittlere Durchmesser bevorzugt unter 25 µm, besonders bevorzugt unter 20 µm liegen sollte.

20

In einer bevorzugten Ausführungsform ist die erfindungsgemäße Matrix Bestandteil einer Vorrichtung, insbesondere einer flächenförmigen Vorrichtung, zur transdermalen Verabreichung von Rotigotin, wobei die Vorrichtung weitere Bestandteile, wie z.B. eine Schutzschicht, eine Rückschicht, weitere Polymerschichten und/oder eine die Wirkstoffabgabe kontrollierende Membran enthalten kann.

25

In einer besonders bevorzugten Ausführungsform der Erfindung ist die erfindungsgemäße Vorrichtung als sogenanntes monolithisches Pflaster ausgestaltet, das heißt, sie besteht aus einer für den Wirkstoff undurchlässigen Rückschicht (2), einer selbstklebenden, mit Rotigotin übersättigten, vorzugsweise silikonbasierten Matrix (1), in der die freie Base von Rotigotin in amorpher Form dispergiert ist und die keinen Löslichkeitsvermittler enthält sowie einer vor dem Auftrag auf die Haut des Patienten ablösbaren Schicht (3), wie in Abbildung 5 dargestellt.

30

Ansprüche

1. Matrix zur transdermalen Verabreichung von Rotigotin [(*-*)-5,6,7,8-Tetrahydro-6-
5 [propyl[2-(2-thienyl)ethyl]amino]-1-naphthol], enthaltend ein mit Rotigotin-Base
übersättigtes Matrixpolymer, dadurch gekennzeichnet, dass der nicht im Matrixpolymer
gelöste Anteil des Rotigotins als amorphe Partikel mit einem mittleren Durchmesser
von maximal 30 µm im Matrixpolymer dispergiert ist und die Matrix frei von
Löslichkeitsvermittlern, Kristallisationsinhibitoren und Dispersionsmitteln ist.
- 10 2. Matrix zur transdermalen Verabreichung von Rotigotin [(*-*)-5,6,7,8-Tetrahydro-6-
[propyl[2-(2-thienyl)ethyl]amino]-1-naphthol], bestehend aus
 - (a) Matrixpolymer,
 - 15 (b) Rotigotin-Base in einer Konzentration oberhalb der Löslichkeitsgrenze des
Matrixpolymers, wobei der nicht im Matrixpolymer gelöste Anteil des Rotigotins
als amorphe Partikel mit einem mittleren Durchmesser von maximal 30 µm im
Matrixpolymer dispergiert ist und
 - (c) optional einem oder mehreren Antioxidanzien.
- 20 3. Matrix nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei das Matrixpolymer ein
aminoresistentes Silikon oder eine Mischung aminoresistenter Silikone ist.
4. Matrix nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die
25 Matrix selbstklebend ist.
5. Matrix nach einem der vorhergehenden Ansprüche dadurch gekennzeichnet, dass die
Matrix besteht aus
 - 30 (a) 60-95 Gew% eines aminoresistenten Silikons oder einer aminoresistenten
Silikonmischung,
 - (b) 5-40 Gew% im Silikon dispergierte amorphe Rotigotin-Base und
 - (c) 0-2 Gew% Antioxidans.

Abbildung 1/6

Matrix mit Rotigotin-Partikeln nach Dispersion ohne Lösungsvermittler, bzw.

5 Emulgator

